

Reinhold Kerbl, Karl Reiter, Lucas Wessel

Referenz Pädiatrie

Infektiologie > Hepatitis B

Mats Ingmar Fortmann

Hepatitis B

Ingmar Fortmann

Steckbrief

Die Hepatitis B gehört zu den weltweit häufigsten Infektionskrankheiten und wird durch das erst 1970 entdeckte Hepatitis-B-Virus (DNA-Virus) verursacht. Dieses kann parenteral, perinatal oder durch Geschlechtsverkehr übertragen werden. Typischerweise kommt es nach einer monatelangen Inkubationszeit zu einer milden oder ohne Symptome verlaufenden Hepatitis, auf die in 5% der Fälle eine asymptomatische Virusträgerschaft oder ein chronischer Verlauf der Infektion folgt. Als Komplikationen können dann Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom auftreten. Therapeutisch stehen Interferon-alpha und Nukleosid-/Nukleotidanaloga zur Verfügung. Eine Impfung mit einem Totimpfstoff wird risikobasiert direkt postnatal oder in Kombinationsimpfstoffen beginnend im Alter von 2 Monaten empfohlen.

Synonyme

- ▶ Hepatitis B
- ▶ HBV

Keywords

- ▶ Hepatitis B
- ▶ HBV
- ▶ Hepadnavirus
- ▶ Leberzirrhose
- ▶ Leberfibrose
- ▶ hepatozelluläres Karzinom
- ▶ Virushepatitis
- ▶ Milchglashepatozyten

Definition

Die Virushepatitis B gehört zu den weltweit häufigsten Infektionskrankheiten und wird durch das Hepatitis-B-Virus (DNA-Virus) verursacht. Zu unterscheiden sind:

- ▶ akute Hepatitis-B-Infektion: HBV-Infektion von <6 Monate Dauer (HBs-Ag- und/oder HBV-DNA-positiv)
- ▶ chronische Hepatitis-B-Infektion: HBV-Infektion von >6 Monate Dauer (HBs-Ag- und/oder HBV-DNA-positiv)
- ▶ ohne Zeichen einer Hepatitis = asymptomatische Trägerschaft

Epidemiologie

- ▶ jährlich ca. 780000 Todesfälle infolge von HBV-Infektionen weltweit (inkl. HBV-bedingter Leberzirrhose und Leberzellkarzinome) [1], [2]
- ▶ Reservoir: chronisch (HBs-Ag-positiv) und akut infizierte Menschen

Häufigkeit

- ▶ weltweit 2 Milliarden Menschen mit aktueller oder durchgemachter HBV-Infektion
- ▶ ca. 3% der Weltbevölkerung (ca. 240 Millionen) chronisch mit HBV infiziert [1], [2]
- ▶ regionale Unterschiede:
 - ▶ Prävalenz chronischer Infektionen zwischen 5–10% in Subsahara-Afrika und Ostasien und 1% in Westeuropa und Nordamerika
 - ▶ in Mitteleuropa 0,4–0,7% der Menschen HBs-Ag-Träger
 - ▶ in D Prävalenz von 0,3% bei 18- bis 79-jährigen (akute oder chronische Infektionen (Anti-HBc- und HBs-Ag-positiv))

Altersgipfel

- ▶ in Industrieländern Altersgipfel bei jungen Erwachsenen (sexuelle Übertragung)

Geschlechtsverteilung

- ▶ keine Geschlechtswendigkeit

Prädisponierende Faktoren

- ▶ Risikogruppen:
 - ▶ Personen mit Migrationshintergrund HBs-Ag-Prävalenzen bis zu 3,6%
 - ▶ Personen, die Einrichtungen der Drogenhilfe aufsuchen mit HBV-Prävalenz zwischen 5% und 33%
 - ▶ Weitere Risikogruppen umfassen insbesondere Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), Sexarbeiter und Sexarbeiterinnen sowie medizinisches Personal.

Ätiologie und Pathogenese

- ▶ Erreger: Hepatitis-B-Virus (Hepadnavirus, DNA-Virus mit reverser Transkriptase)
- ▶ Übertragung:
 - ▶ Übertragung durch die Mutter vor (extrem selten) oder bei der Geburt (bis 95% bei HBe-Ag-positiver und 20–25% bei HBe-Ag-negativer Mutter)
 - ▶ Übertragung durch direkten Kontakt (v.a. Geschlechtsverkehr)
 - ▶ Übertragung durch Blutprodukte (Anfang 1970er-Jahre Testung aller Blutspender) oder Nadelstichverletzungen
- ▶ Das Virus kommt in höchster Konzentration im Blut vor; außerdem: Tränen, Speichel, Sperma, Vaginalsekret, Menstrualblut, Kolostrum.
- ▶ erhöhtes Risiko für medizinisches Personal, Drogensüchtige, bei Piercing, Patienten mit Malignomen oder nach Transplantation, Dialysepatienten, Heimkinder, Familienangehörige von HBs-Ag-Trägern, Bluttransfusionen, Reisende nach Asien
- ▶ Inkubationszeit: 45–180d (Durchschnitt 60–120d)
- ▶ Meldepflicht

Symptomatik

- ▶ Klinik:
 - ▶ bei Neugeborenen häufig subklinischer Verlauf, Hepato(spleno)megalie
 - ▶ bei symptomatischem Verlauf ($\frac{1}{3}$ der Fälle):

- ▶ Prodromi (3–10d): Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Bauchschmerzen, Durchfall, Fieber und Gelenkschmerzen
- ▶ Ikterus (ca. 4 Wochen): ggf. Juckreiz, dunkler Harn, helle Stühle, druckschmerzhaftes Hepatomegalie und Polylymphadenopathie, seltener Splenomegalie
- ▶ Komplikationen:
 - ▶ chronische Hepatitis (10% bei Erwachsenen)
 - ▶ durch Nachweis von HBs-Ag >6 Monaten; dann HBV-DNA-positiv
 - ▶ Beachte: Serokonversion von HBe-Ag zu Anti-HBe belegt Heilung
 - ▶ Gianotti-Crosti-Syndrom (papulöse Akrodermatitis)
 - ▶ Zirrhose (5–20%), bei perinataler Infektion in bis zu 90% der Fälle
 - ▶ Leberzellkarzinom nach Jahrzehnten (Differenzierung durch Leberbiopsie)
 - ▶ fulminante Hepatitis mit Leberversagen
 - ▶ Posthepatitisyndrom: Müdigkeit, Oberbauchschmerzen, Übelkeit
 - ▶ Koinfektion mit Hepatitis D (bei 5% aller chronisch mit HBV infizierten Menschen); bei Superinfektion durch Hepatitis D Risiko einer Chronifizierung oder eines schweren Verlaufs erhöht
- ▶ extrahepatische Manifestationen einer HBV-Infektion:
 - ▶ Panarteriitis nodosa
 - ▶ Glomerulonephritis
 - ▶ Polyneuropathie
 - ▶ Hauterscheinungen

Merke

1/3 der HBV-Infektionen führen zu einem symptomatischen Verlauf der Erkrankung. In 5–10% dieser Fälle kommt es zu einer chronischen Hepatitis B mit erhöhtem Risiko für Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom!

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- ▶ Meist wird eine entsprechende Diagnostik bei klinischen Zeichen einer Hepatitis eingeleitet (Ikterus, Bauchschmerzen, Übelkeit, Juckreiz).
- ▶ Im Vordergrund stehen serologische Verfahren, um zwischen akuter, chronischer, okkulten Infektion und stattgehabter Impfung zu unterscheiden.

Anamnese

- ▶ Impfstatus
- ▶ Risikoprofil: Beruf, (ungeschützte) sexuelle Kontakte, Drogenabusus, Transfusionen, Nadelstichverletzungen, Migrationshintergrund, Reiseanamnese, Möglichkeit einer perinatalen Infektion
- ▶ Neben Symptomen einer Hepatitis sollten Symptome der extrahepatischen Manifestationen bedacht werden:
 - ▶ Exantheme
 - ▶ Gelenksbeschwerden
 - ▶ Myalgien
 - ▶ neurologische/kardiale Symptome

Körperliche Untersuchung

- ▶ Hepatosplenomegalie mit Druckschmerz im rechten Oberbauch

- Ikterus, ggf. Sklerenikterus
- an extrahepatische Manifestationen denken (Haut, Gelenke, Niere, Herz, neurologische Untersuchung – Polyneuropathie)
- klinische Zeichen des akuten Leberversagens:
 - Bewusstseinsstörung (hepatische Enzephalopathie)
 - Ikterus
 - Gerinnungsstörung
 - Foetor hepaticus
- klinische Zeichen der Leberzirrhose:
 - Gerinnungsstörungen (z.B. Petechien)
 - Pruritus
 - Bauchumfangsvermehrung (Aszites)
 - Teleangiektasien
 - „Caput medusae“
 - Uhrglasnägel
 - Ödeme
 - höckrig/knotig und vergrößert tastbare Leber (bei fortgeschrittener Erkrankung Verkleinerung der Leber)

Labor

- Transaminasen, De-Ritis-Quotient (AST/ALT)
 - akute Hepatitis:
 - Quotient <1: unkomplizierte Hepatitis B
 - Quotient >1: fulminante/schwere Hepatitis
 - chronische Hepatitis: Quotient ≥1 (Transaminasen unterschiedlich erhöht)
- Transaminasen (GOT, GPT), γ-GT, AP, Bilirubin, LDH, GLDH, Albumin, CHE
- Ammoniak (eingeschränkte Entgiftungsfunktion, hepatische Enzephalopathie?)
- Gerinnung inkl. Quick, PTT, Fibrinogen
- Blutbild (Thrombopenie bei Splenomegalie?)
- Kreatinin, Natrium, Kalium (hepatorenales Syndrom)
- CRP
- Globuline erniedrigt (Immunsuppression und Infektanfälligkeit)
- bei V.a. Leberversagen: BGA mit Laktat und Glukose

Cave

Der Quickwert dient als Maß für die Syntheseleistung der Leber.

Mikrobiologie

Serologie

- Nachweis einer akuten HBV-Infektion:
 - serologisch: HBs-Ag und Anti-HBc-IgM
 - Virus-DNA (HBV-DNA)
 - Cave: Anti-HBc-IgM kann auch während eines entzündlichen Schubs einer chronischen Infektion erhöht sein!
- ausgeheilte Infektion:

- ▶ Anti-HBc und Anti-HBs >10IE/l
- ▶ Cave: Die Serokonversion von HBs-Ag zu Anti-HBs ist gleichbedeutend mit einer Ausheilung der Infektion. Das HBs-Ag ist also negativ.
- ▶ Nachweis einer chronischen Infektion: HBs-Ag-positiv >6 Monate ohne Serokonversion zu Anti-HBs und Anti-HBe
- ▶ stattgehabte Impfung: Anti-HBs positiv und Anti-HBc negativ
- ▶ okkulte Infektion: HBs-Ag negativ, Anti-HBs negativ, HBV-DNA positiv, Anti-HBc erhöht oder negativ
- ▶ Marker für Infektiosität: HBe-Ag und HBV-DNA (= Marker der aktiven Virusreplikation)
- ▶ Neugeboreneninfektion:
 - ▶ Screening der Schwangeren kurz vor der Geburt auf HBs-Ag
 - ▶ Kind: Virusnachweis (HBs-Ag, HBe-Ag, HBV-DNA), Antikörpernachweis (Anti-HBs-, Anti-HBc-, Anti-HBe-IgM-AK), Transaminasen ↑ und Gerinnungsstörungen
 - ▶ Cave: Chronifizierung in 90% der Fälle!!!
- ▶ Koinfektionen sollten serologisch abgeklärt werden (s. Kap. Differenzialdiagnosen): Hepatitis A, C, D und E

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- ▶ Beurteilung des fibrotischen Umbaus
- ▶ Suche nach Raumforderungen, Cholestase, Gallensteinen

Fibroscan/Leberelastografie

- ▶ zur bildgebenden Beurteilung der Leberzirrhose

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Histologische Leberdiagnostik

- ▶ Leberbiopsie:
 - ▶ Ziel: Grading, Staging und Klärung der Ätiologie
 - ▶ indiziert bei unklaren serologischen Befunden
 - ▶ Cave: Abwägen von Nutzen, Risiko und Konsequenz, da hohes Blutungsrisiko bei Patienten/innen mit Leberzirrhose

Pathologie

- ▶ akute HBV:
 - ▶ Councilman-Körperchen (eosinophile Einzelzellnekrosen)
 - ▶ Kupffer-Zell-Proliferationen
 - ▶ Brückennekrosen
- ▶ chronische HBV:
 - ▶ lymphohistiozytäre Infiltrate periportal
 - ▶ Mottenfraßnekrosen periportal
 - ▶ Milchglashepatozyten
 - ▶ fibröser Umbau der Leber

Differenzialdiagnosen

- ▶ DD der akuten Hepatitis (Tab. 64.1)
- ▶ Intoxikationen (Medikamente, Alkohol, Gifte)
- ▶ Morbus Wilson
- ▶ Hämochromatose

- ▶ Alpha-1-Antitrypsinmangel
- ▶ Autoimmunhepatitis

Tab. 64.1 Differenzialdiagnosen der Virushepatitis.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
<u>Hepatitis A</u>	557 Fälle im Jahr 2020 in D	typische Reisehepatitis, meist folgenlose Ausheilung	Anti-HAV-IgM: akute Infektion; Anti-HAV- IgG: Z.n. Infektion oder Impfung
<u>Hepatitis B</u>	240 Mio. Menschen mit chron. HBV weltweit in Europa 0,4–0,7% HBs-Ag-positiv	⅔ aller Infektionen sexuell übertragen; ⅓ perinatal oder parenteral (z.B. durch Nadelstichverletzungen, i.v.- Drogenabusus oder Blutprodukte)	akute Infektion: HBs- Ag und Anti-HBc-IgM erhöht, Virus-DNA per PCR im Blut
<u>Hepatitis C</u>	185 Mio. Menschen weltweit infiziert in D 0,4% HCV-positiv (in Risikogruppen deutlich mehr)	meist durch i.v.-Drogenabusus übertragen; bis zu 85% chronifizierend	Anti-HCV-AK im Serum HCV-RNA per PCR im Blut
<u>Hepatitis D</u>	5% der chronisch mit HBV infizierten	nur als Koinfektion mit HBV	Anti-HDV-AK im Serum HDV-RNA per PCR im Blut
<u>Hepatitis E</u>	16,8% Durchseuchung in D (Anti- HEV-AK) aber selten symptomatischer Verlauf	unvollständig gegartes Schweine-/Wildfleisch bzw. verunreinigtes Trinkwasser	Anti-HEV-IgM oder RNA per PCR aus Stuhl
EBV	sehr hohe Durchseuchung in der Allgemeinbevölkerung	infektiöse Mononukleose: fieberhafter Angina tonsillaris mit zervikaler LK-Schwellung, HSM, Fatigue	<u>Blutausstrich</u> : Pfeiffer-Zellen; EBV- IgM-AK = frische Infektion
CMV	selten <u>Hepatitis</u> bei hoher Durchseuchung in Allgemeinbevölkerung (>90% asymptomatisch)	bei Neugeborenen oder Menschen mit Immunsuppression; Cave: <u>Pneumonie</u> , Retinitis	<u>Blutausstrich</u> : Eulenaugenzellen; Anti-CMV-AK (IgM und IgG)
HSV	neonatale Infektion in 85% perinatal (5% prä- und 10% postnatal)	neonatale HSV-Infektion oder bei disseminierter Infektion bei Immunsuppression	typische bläschenförmige Effloreszenzen; HSV- PCR aus Blut und Liquor
VZV	als seltene Komplikation einer VZV-Infektion	Hauteffloreszenzen bei Windpocken	klinisch; VZV-PCR aus Blut, Fruchtwasser, Bläscheninhalt, Gewebe etc.

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

Akute HBV-Infektion

- ▶ meistens spontane Ausheilung und keine Notwendigkeit einer antiviralen Therapie
- ▶ fulminante Hepatitis: Einsatz von Nukleosid-/Nukleotidanaloga und Überweisung an Zentrum für Lebertransplantation
- ▶ symptomatischer milder Verlauf: Monitoring der Serokonversion
 - ▶ Die Serokonversion von HBs-Ag zu Anti-HBs markiert die Ausheilung der Infektion.
 - ▶ wenn HBs-Ag UND Anti-HBs nach 6 Monaten negativ → Bestimmung der HBV-DNA → bei positivem Befund → okkulte Infektion

Chronische HBV-Infektion

- ▶ gründliche Abwägung von Indikation und Kontraindikationen

- ▶ Interferon- α 2b 5 MU/m² KOF 3× wöchentlich für eine Dauer von bis zu 6 Monaten
- ▶ Virustatika (Nukleosidanaloga, z.B. Lamivudin, Adefovir)
- ▶ evtl. Lebertransplantation in foudroyanten Fällen oder bei Zirrhose

Asymptomatische HBV-Trägerschaft

- ▶ regelmäßige Kontrollen der Virämie:
 - ▶ inaktiv: HBV-DNA und HBe-Ag negativ
 - ▶ niedrigvirämisch: HBe-Ag negativ und HBV-DNA <2000IE/ml
 - ▶ hochvirämisch: HBe-Ag positiv und HBV-DNA >2000IE/ml

Konservative Therapie

- ▶ Verlaufskontrollen der serologischen Marker in regelmäßigen Zeitabständen, z.B. alle 3 oder 6 Monate

Pharmakotherapie

- ▶ Interferon- α 2b 5 MU/m² KOF 3× wöchentlich für eine Dauer von bis zu 6 Monaten
- ▶ Virustatika (Nukleosidanaloga, z.B. Lamivudin, Adefovir)

Operative Therapie

- ▶ ggf. Überweisung/Verlegung an ein Zentrum zur Lebertransplantation bei fulminanter Hepatitis

Nachsorge

- ▶ Verlaufskontrollen der serologischen Marker und Hepatitismarker in regelmäßigen Zeitabständen, z.B. alle 3 oder 6 Monate

Verlauf und Prognose

- ▶ meistens Ausheilung der akuten Hepatitis B
- ▶ Chronizitätsrate bei Säuglingen bis 90%, bei Kleinkindern 40–60%, Vorschulkindern 20–40%, Schulkindern je nach Alter 5 (bis 10%)
 - ▶ Serokonversion von HBe-Ag zu Anti-HBe möglich, unter Interferontherapie in 20–30% der Fälle
 - ▶ selten Viruselimination (Anti-HBs), unter Interferontherapie bis 10%

Prävention

- ▶ aktive Schutzimpfung mit Totimpfstoff:
 - ▶ direkt postnatal bei HBs-Ag-positiver Mutter oder unbekanntem Befund
 - ▶ im Rahmen der Grundimmunisierung beginnend mit 2 Monaten (dann 4 und 11 Monate; keine routinemäßige Auffrischung)
- ▶ passive Immunisierung ungeimpfter Kinder nach engem Kontakt mit Hepatitis-B-Immunglobulin 0,05–0,5ml/kg KG i.m.
- ▶ Neugeborene von HBs-Ag-positiven (oder HBs-Ag-unbekannten) Müttern:
 - ▶ ggf. bereits antivirale Therapie in der Schwangerschaft abhängig von Viruslast
 - ▶ Simultanimpfung (aktiv und passiv) bei HBs-Ag-positiver Mutter und im Anschluss Vervollständigung der aktiven Grundimmunisierung
 - ▶ Reifgeborene: 2 weitere Impfungen (insgesamt 3)
 - ▶ Frühgeborene: 3 weitere Impfungen (insgesamt 4)
- ▶ aktive Impfung innerhalb von 12h, wenn HBs-Ag-Status der Mutter unklar, Nachholen der passiven Impfung, wenn - positiver HBs-Ag-Befund innerhalb von 7d erhoben wird

Besonderheiten bei bestimmten Personengruppen

Besonderheiten bei Schwangeren

- serologische Testung auf HBs-Ag bei allen Schwangeren
- WHO empfiehlt antivirale Therapie bei Viruslast >200000IE/ml

Besonderheiten bei Kindern und Jugendlichen

- bei perinatal erworbener HBV-Infektion hohes Risiko für Chronifizierung
- Abnahme der Chronifizierungsrate mit steigendem Alter

Literatur

Quellenangaben

- [1] Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V. DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 7. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2018
- [2] Robert-Koch-Institut. Hepatitis B und D: RKI-Ratgeber (20.05.2016). Im Internet: www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html; Stand: 12.06.2023

Wichtige Internetadressen

- www.rki.de

Quelle:

Fortmann M. Hepatitis B. In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: <https://eref.thieme.de/11N3LPM2>